Münster.1931.№ 10 Phil. Diss.

Pharmaz. Chemie

Beiträge zur Konstitution des Oxyacanthins

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde der Philosophischen und Naturwissenschaftlichen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster in Westfalen

vorgelegt von

Sophie Koch

aus Dortmund.

Tag der mündlichen Prüfung: 6. August 1930
Dekan: Herr Prof. Dr. Wätjen
Referent: Herr Prof. Dr. Fritz von Bruchhausen

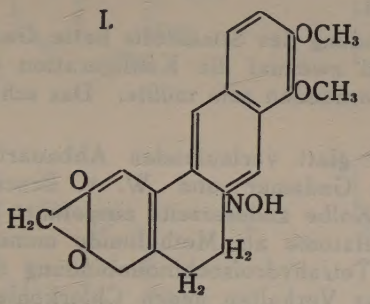
Rocholsche Buchdruckerei W. Jahn, Soest
1931.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Theoretischer Teil.

Im Gegensatz zum Berberin, dessen Konstitution vollständig aufgeklärt ist, sind die Nebenalkaloide der Berberiswurzel nur wenig bearbeitet.

I.



Bis jetzt sind folgende vier Nebenalkaloide isoliert: Oxyacanthin, Berbamin, eine Nichtphenolbase $C_{19}H_{22}ON_2$ und Methyläther-berbamin.

Das Oxyacanthin wurde von Wacker[1]) 1861, das Berbamin von Hesse[2]) entdeckt und von E. Schmidt und seinen Schülern[3]) näher untersucht. Erst 1929 wurde durch die Arbeiten von F. v. Bruchhausen und Schultze[4]) in den Mutterlaugen des Oxyacanthins und Berbamins ein drittes Alkaloid gefunden, eine Nichtphenolbase von der Zusammensetzung $C_{19}H_{22}ON_2$, die aus Methanol in kleinen, weißen Nadeln vom Schmelzpunkt 256° auskristallisierte. Ferner konnten F. v. Bruchhausen und Santos[5]) eine weitere Nichtphenolbase isolieren, die bei 182° schmolz und als Methylätherberbamin identifiziert werden konnte.

---

[1]) C. 1861, 332.
[2]) B. 19, 1172, 1866.
[3]) Archiv 233, 127, 1895, dort weitere Literaturangaben.
[4]) Archiv 267, 618, 1929.
[5]) Dissertation Münster 1929.

Die Bearbeitung des Oxyacanthins wurde in neuerer Zeit fast gleichzeitig von Gadamer und W. v. Bruchhausen[1]) und E. Spaeth und Kolbe[2]) wieder aufgenommen. Nach den Forschungen Gadamers und W. v. Bruchhausen's kommt dem Oxyacanthin die Formel $C_{38}H_{42}O_6N_2$ zu; dagegen stellt Spaeth die Formel $C_{37}H_{40}O_6N_2$ auf.

Gadamer und Spaeth haben bewiesen, daß drei Sauerstoffatome methoxylartig, ein Sauerstoffatom phenolartig gebunden sind. Die Bindungsweise des fünften und sechsten Sauerstoffatoms konnte nicht nachgewiesen werden, da weder alkoholische Hydroxyle noch Laktongruppen gefunden wurden, auch Dioxymethylengruppen und Ketogruppen nicht zur Reaktion gebracht werden konnten.

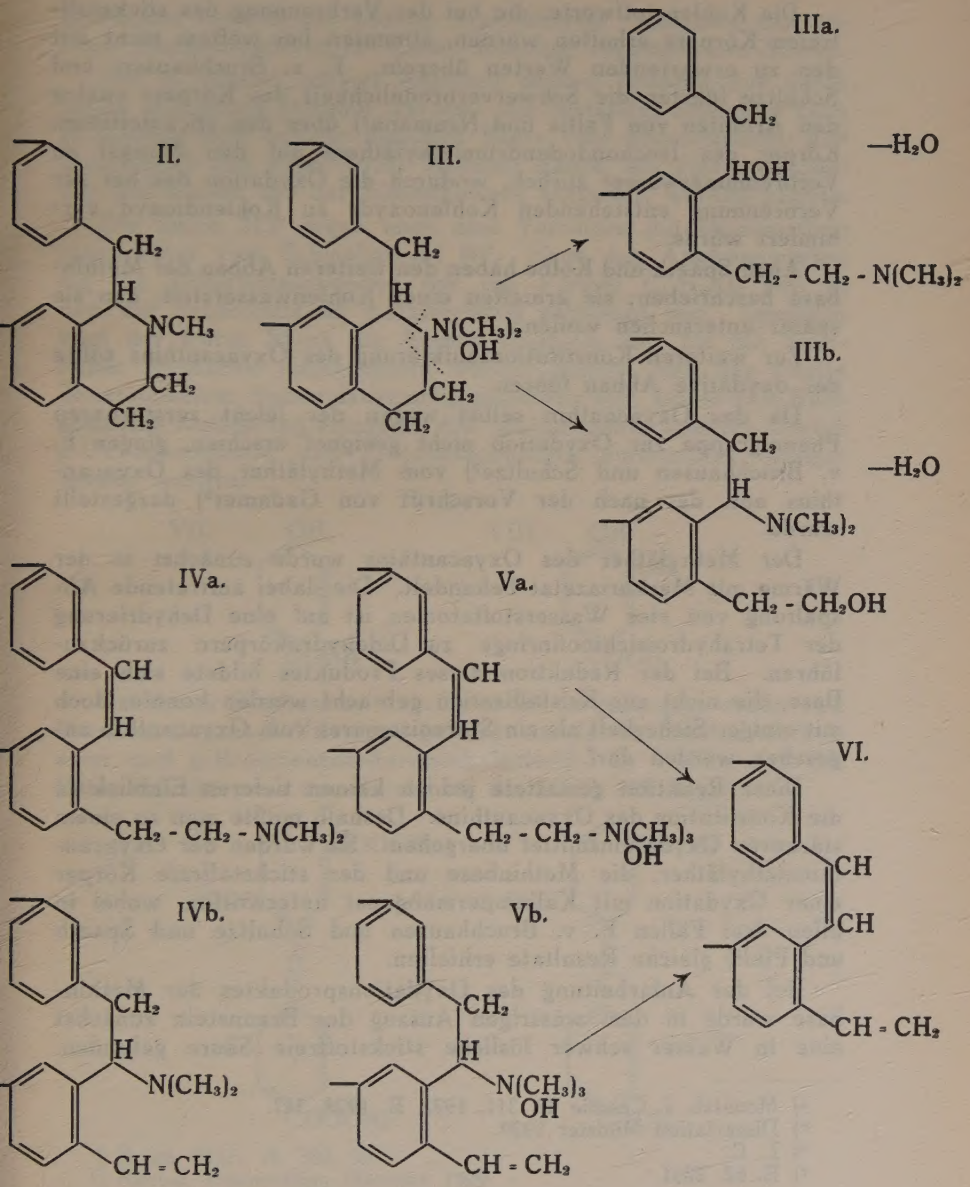
Über die Bindung des Stickstoffs hatte Gadamer die Ansicht, daß im Molekül zweimal die Konfiguration des Tetrahydroisochinolinringes vorhanden sein müßte. Das schließt er aus folgenden Tatsachen:

Wegen der glatt verlaufenden Abbauarten nach Hofmann und Emde, die Gadamer und W. v. Bruchhausen einerseits, E. Spaeth und Kolbe andererseits ausgeführt hatten, mußten die beiden Stickstoffatome als Methylimide monozyklisch gebunden sein. Für die Tetrahydroisochinolinbindung der Stickstoffatome spricht auch das Verhalten gegen Chlorkohlensäureester, durch den die Stickstoffringe leicht aufgesprengt wurden.

Um den Abbau des Oxyacanthins näher zu untersuchen, methylierten F. v. Bruchhausen und Schultze das Oxyacanthin mit Dimethylsulfat in neutraler Lösung und verkochten mit Natronlauge; Spaeth verwandte zur Methylierung Jodmethyl. Hierbei wurde in beiden Fällen eine an der Phenolgruppe methylierte inaktive Methinbase vom Schmelzpunkt 152° und der Formel $C_{40}H_{46}O_6N_2$ erhalten. Demnach mußte die Spaltung der Stickstoffringe nach der Formel IIIa eingetreten sein. Nach weiterer Methylierung und Verkochung mit Natronlauge erhielten F. v. Bruchhausen und Schultze[3]) einen stickstoffreien Körper vom Schmelzpunkt 243°, der in allen organischen Lösungsmitteln sehr schwer löslich war. Der Gang der Methylierung mag an folgenden Formeln gezeigt sein:

---

[1]) Archiv 264, 193, 1926.
[2]) B. 58, 2280, 1925.
[3]) L. C.


II.
III.
IIIa.
IIIb.
IVa.
IVb.
Va.
Vb.
VI.
—H₂O
—H₂O
CH₂
H
NCH₃
CH₂
CH₂
N(CH₃)₂
OH
HOH
CH₂ - CH₂ - N(CH₃)₂
CH₂ - CH₂OH
CH
CH₂ - CH₂ - N(CH₃)₂
CH₂ - CH₂ - N(CH₃)₃
OH
CH₂
N(CH₃)₂
CH = CH₂
N(CH₃)₃
OH
CH = CH₂

Die Kohlenstoffwerte, die bei der Verbrennung des stickstoffreien Körpers erhalten wurden, stimmten bei weitem nicht mit den zu erwartenden Werten überein. F. v. Bruchhausen und Schultze führten die Schwerverbrennlichkeit des Körpers analog den Arbeiten von Faltis und Neumann[1]) über den stickstoffreien Körper des Isochondodendrinmethyläthers auf den Mangel an Verbrennungswasser zurück, wodurch die Oxydation des bei der Verbrennung entstehenden Kohlenoxyds zu Kohlendioxyd verhindert würde.

Auch Spaeth und Kolbe haben den weiteren Abbau der Methinbase beschrieben; sie erhielten einen Kohlenwasserstoff, den sie später untersuchen wollen.

Zur weiteren Konstitutionsaufklärung des Oxyacanthins sollte der oxydative Abbau führen.

Da das Oxyacanthin selbst wegen der leicht zerstörbaren Phenolgruppe zur Oxydation nicht geeignet erschien, gingen F. v. Bruchhausen und Schultze[2]) vom Methyläther des Oxyacanthins aus, der nach der Vorschrift von Gadamer[3]) dargestellt wurde.

Der Methyläther des Oxyacanthins wurde zunächst in der Wärme mit Merkuriazetat behandelt. Die dabei auftretende Abspaltung von vier Wasserstoffatomen ist auf eine Dehydrierung der Tetrahydroisichinolinringe zu Didehydrokörpern zurückzuführen. Bei der Reduktion dieses Produktes bildete sich eine Base, die nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte, doch mit einiger Sicherheit als ein Stereoisomeres vom Oxyacanthin angesehen werden darf.

Diese Reaktion gestattete jedoch keinen tieferen Einblick in die Konstitution des Oxyacanthins. Deshalb mußte man zu einem stärkeren Oxydationsmittel übergehen. So wurden der Oxyacanthinmethyläther, die Methinbase und der stickstoffreie Körper einer Oxydation mit Kaliumpermanganat unterworfen, wobei in allen drei Fällen F. v. Bruchhausen und Schultze und Spaeth und Pikl[4]) gleiche Resultate erhielten.

Bei der Aufarbeitung des Oxydationsproduktes der Methinbase wurde in dem wässrigen Auszug des Braunstein zunächst eine in Wasser schwer lösliche stickstoffreie Säure gefunden.

---

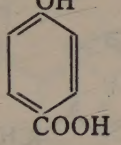
[1]) Monatsh. f. Chemie 42, 311, 1922, B. 1928, 347.
[2]) Dissertation Münster 1929.
[3]) L. C.
[4]) B. 62, 2251.

Außerdem enthielt die Lösung Aminosäuren, Oxalsäure und geringe Mengen anderer in Wasser löslicher stickstoffreier Säuren.

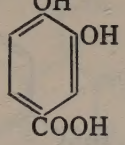
Die in Wasser schwer löslichen Säuren konnten nur durch Lösen in Eisessig getrennt werden. Sie bestanden aus einer auch in Eisessig sehr schwer löslichen Säure vom Schmelzpunkt 303° (korr. 313°) und einer leicht löslichen Säure, die durch Verdünnen mit Wasser aus der Eisessiglösung ausgefällt werden konnte.

Die Säure 313° ergab nach dem Verestern mit Diazomethan einen Ester vom Schmelzpunkt 96°. Nach den Analysenwerten lag ein Dikarbonsäureester von der Formel $C_{17}H_{16}O_6$ vor, in dem ein Sauerstoffatom methoxylartig gebunden war. Demnach kam der freien Säure die Formel $C_{15}H_{12}O_6$ zu. Da mit ziemlicher Sicherheit angenommen werden konnte, daß das zweite Sauerstoffatom diphenylätherartig gebunden war, mußte eine Kalischmelze Aufklärung bringen. Als Spaltprodukte konnten hierbei p-Oxybenzoesäure und Protokatechusäure einwandfrei nachgewiesen werden.

VII.

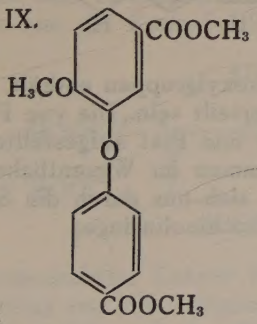


VIII.

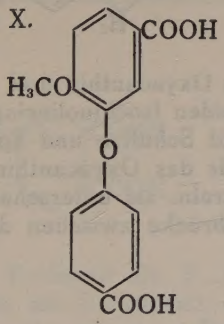


Um durch Synthese zu dem Ester 96° zu gelangen, wurde eine Kondensation nach Ullmann[1]) gemacht aus Isovanillinsäuremethylester und p-Brombenzoesäuremethylester[2]). Es bildete sich der Ester 96°, der nach der Verseifung die Säure 313° ergab.

IX.



X.



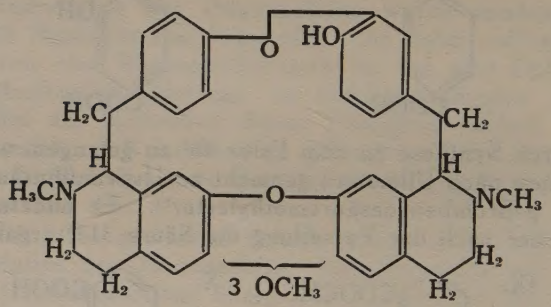
[1]) B. 38, 2211; A. 350, 85.
[2]) Santos, Dissertation Münster 1929.

Durch die Synthese war die diphenylätherartige Bindung des fünften Sauerstoffatoms bewiesen. Gleichzeitig wurde festgestellt, daß die Methoxylgruppe der Säure 313° die methylierte Phenolgruppe des Oxyacanthins darstellte. Wurde nämlich das Oxyacanthin selbst oxydiert, so konnte die Säure 313° nicht gefaßt werden; dagegen entstand bei der Oxydation des Oxyacanthinäthyläthers die entsprechende Äthyläthersäure.

Die Bindungsweise des sechsten Sauerstoffatoms ist bisher noch nicht aufgeklärt, doch nahmen F. v. Bruchhausen und Schultze[1]) und Spaeth und Pikl[2]) ebenfalls eine Diphenylätherbindung an.

Unter dieser Voraussetzung stellten sie eine Konstitutionsformel für das Oxyacanthin auf, die F. v. Bruchhausen und Schultze aus rein phylogenetischen Erwägungen entwickelt haben[3]).

XI.

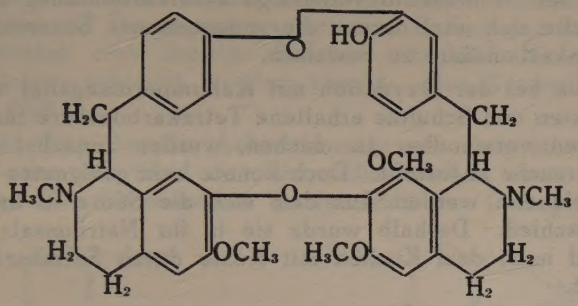


Da das Oxyacanthin drei Methoxylgruppen enthält, müssen sie auf die beiden Isochinolinringe verteilt sein. Die von F. v. Bruchhausen und Schultze und Spaeth und Pikl aufgestellten Arbeitsformeln für das Oxyacanthin stimmen im Wesentlichen mit einander überein: sie unterscheiden sich nur durch die Stellung der Sauerstoffbrücke zwischen den Isochinolinringen.

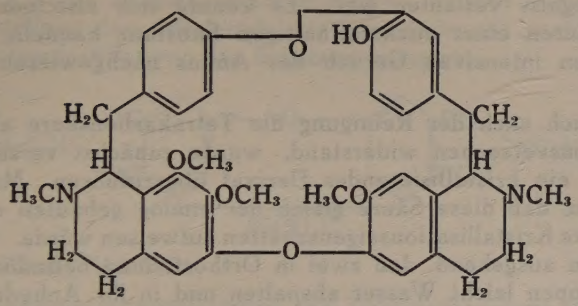
---

[1]) L. C.
[2]) L. C.
[3]) L. C.

XII.

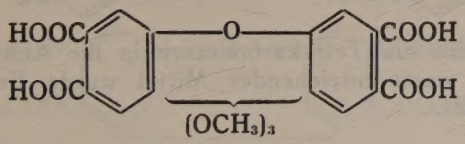


XIII.



Nach dieser Formel für das Oxyacanthin mußte also bei der Oxydation der Methinbase neben der Monomethoxydiphenyläther-dikarbonsäure eine Trimethoxydiphenyläthertetrakarbonsäure entstanden sein von der Formel

XIV.



Mein hochverehrter Lehrer Herr Professor Dr. F. v. Bruchhausen übertrug mir die Aufgabe, für die Richtigkeit der angenommenen Arbeitsformel des Oxyacanthins weitere Beweise zu erbringen.

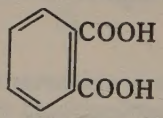
Die eine Hälfte der Oxyacanthinformel war durch die Darstellung der Monomethoxydiphenylätherdikarbonsäure bewiesen. Es handelte sich jetzt darum, die angenommene Sauerstoffbrücke der Tetrakarbonsäure zu beweisen.

Um die bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat von F. v. Bruchhausen und Schultze erhaltene Tetrakarbonsäure für weitere Reaktionen verwendbar zu machen, wurden zunächst Kristallisationsversuche angestellt. Doch konnte kein geeignetes Lösungsmittel gefunden werden, aus dem sich die Säure in kristalliner Form abschied. Deshalb wurde sie in ihr Natriumsalz übergeführt und nach dem Kochen mit Kohle durch Salzsäure wieder ausgefällt.

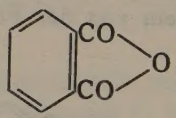
Beim Lösen der Tetrakarbonsäure in Natronlauge trat ein schwacher Geruch nach Aminen auf, obgleich die Lassaigneprobe negativ verlaufen war. Es konnte sich also nur um geringe Spuren einer stickstoffhaltigen Substanz handeln, die nur durch den intensiven Geruch des Amins nachgewiesen werden konnte.

Da auch nach der Reinigung die Tetrakarbonsäure allen Kristallisationsversuchen widerstand, wurde zunächst versucht, die Säure in ein kristallisierendes Derivat überzuführen. Man sollte annehmen, daß diese Säure gleich der analog gebauten o-Phthalsäure gute Kristallisationseigenschaften aufweisen würde. Von dem Gedanken ausgehend, daß zwei in Orthostellung befindliche Karboxylgruppen leicht Wasser abspalten und in ihr Anhydrid übergehen, das in den meisten Fällen bessere Kristallisationseigenschaften besitzt als die Dikarbonsäure z. B. o-Phthalsäure und Phthalsäureanhydrid,

XV.

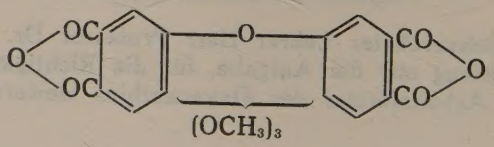


XVI.



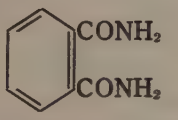
wurde versucht, die Tetrakarbonsäure in ihr Anhydrid überzuführen. Als wasserentziehendes Mittel wurde Essigsäureanhydrid angewandt.

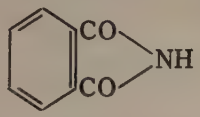
XVII.



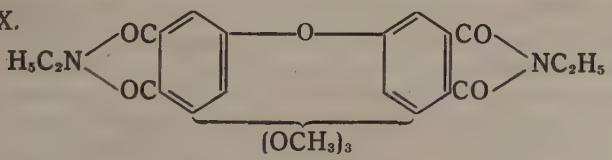
Nach dem vorsichtigen Einengen der Anhydridlösung im Vakuumexsikkator konnte nur eine zähe, braune Masse erhalten werden, aus der sich auf Zusatz von wasserfreiem Benzol und Reiben mit dem Glasstab eine flockige Substanz abschied, die nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte. Der Körper zersetzte sich bei 175°.

Da der Weg über das Anhydrid nicht zum Ziele führte, wurde versucht, das Äthylimid der Säure darzustellen, denn auch die Imide der Dikarbonsäuren z. B. das Imid der Orthophthalsäure

XVIII. 

XIX. 

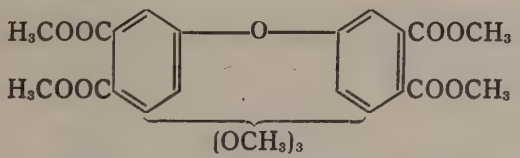
haben ein gutes Kristallisationsvermögen. Jedoch mißlang auch die Darstellung des Äthylimids aus Äthylamin mit nachfolgender Hochvakuumdestillation; die Substanz zersetzte

XX. 

sich vollständig bei 240°.

Zur weiteren Indentifizierung der Tetrakarbonsäure wurde die Veresterung mit Diazomethan versucht. Dabei trat lebhafte Stickstoffentwickelung ein. Nach Beendigung der Reaktion lieferte die ätherische Lösung bei Gegenwart von Pentan einen schwach gelb gefärbten, mikrokristallinen Körper, der sich bei 65° zersetzte. Eine Reinigung durch Umlösung konnte nicht erreicht werden.

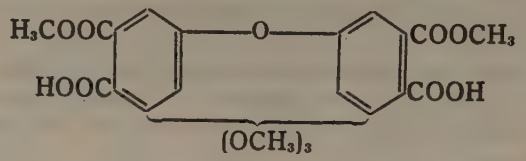
Dem Ester käme die Formel zu:

XXI. 

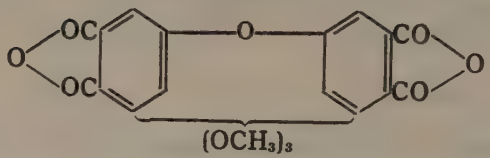
der ein Methoxylwert von 44,1% entsprechen würde. Da die Analysen jedoch nur einen Methoxylwert von 25% ergaben, mußte nach einer Formel, der dieser Wert entsprach, gesucht werden.

Einem Methoxylgehalt von 23,2% entspräche die Dianhydridformel der Tetrakarbonsäure. Demnach wäre es möglich, daß zunächst eine doppelhalbseitige Veresterung eingetreten wäre, der eine Abspaltung von zwei Molekülen Methanol folgte.

XXII.



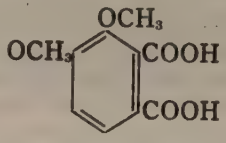
XXIII.



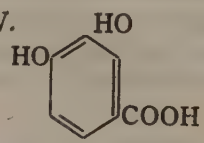
Die Verbrennung entsprach nicht der aufgestellten Formel.

Von dem Gedanken ausgehend, daß die Tetrakarbonsäure analog der Dikarbonsäure durch die Kalischmelze eine Spaltung der Diphenylätherbrücke erfahren mußte, konnte man annehmen, daß aus den Spaltstücken ohne Schwierigkeit die Konstitution der Säure nachgewiesen werden konnte. Es war vorauszusehen, daß bei der Spaltung die entstehenden Dikarbonsäuren Kohlendioxyd abspalten mußten, wie es bei anderen o-Dikarbonsäuren z. B. bei der Hemipinsäure der Fall ist, die Protokatechusäure liefert.

XXIV.

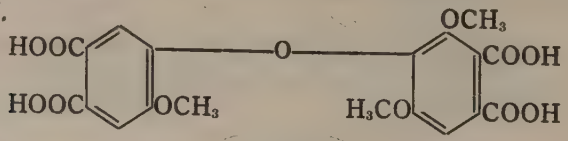


XXV.

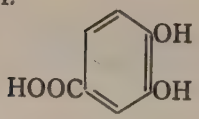


So waren aus einem Molekül Tetrakarbonsäure ein Molekül Protokatechusäure und ein Molekül Gallussäure zu erwarten.

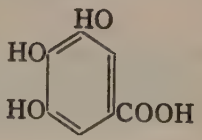
XXVI.



XXVII.



XXVIII.



Aber es konnten nur p-Oxybenzoesäure und Protokatechusäure aus der Kalischmelze isoliert werden.

Eine Erklärung für diese eigentümlichen Ergebnisse der Kalischmelze war augenscheinlich die Überlegung, daß die Methoxylgruppen eliminiert sein mußten. Man darf vielleicht annehmen daß bei der Kalischmelze, die als eine tief eingreifende Reaktion angesehen werden muß, auf eine zwar noch nicht durchsichtige Weise die Abspaltung von Methoxyl und Ersatz durch Wasserstoff stattgefunden hat. Demnach wäre durch die Kalischmelze, die gewöhnlich oxydative Wirkung hat, in diesem Falle eine Reduktion eingetreten; derartige Fälle sind bekannt.

Über die Kalischmelze des Isochondodendrinmethyläthers, der dem Oxyacanthin nahe verwandt ist, berichtet Faltis[1]). Auch hier ist die zu erwartende Gallussäure nicht gefaßt worden. Er erhält p-Oxybenzoesäure und Protokatechusäure. Die Bildung der Protokatechusäure führt er auf eine nachträgliche Oxydation der p-Oxybenzoesäure zurück, doch gibt er keine Erklärung, weshalb die Gallussäure nicht gefaßt wurde.

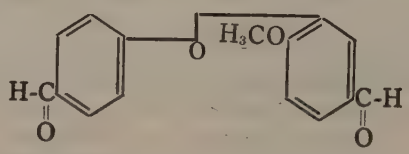
Da die Tetrakarbonsäure unangenehme Eigenschaften zeigte, sollte versucht werden, die Aminosäure des zweiten Spaltstückes zu fassen. Man durfte annehmen, daß bei einer schwächeren Oxydation der Methinbase nur die Doppelbindung gesprengt würde und die stickstoffhaltige Seitenkette erhalten bliebe. Als schwaches Oxydationsmittel schien das Ozon sehr geeignet, da es aliphatische Doppelbindungen zu Aldehyden oder Säuren abbaut. Deshalb wurde die Methinbase, in der zwei Stilbendoppelbindungen vorliegen, in Eisessig gelöst und der Ozonisation unterworfen. Die Ozonide wurden mit Wasser gespalten, ohne das entstehende Wasserstoffsuperoxyd unschädlich zu machen. Es war also möglich, daß sich aus dem primär entstehenden Aldehyd des oberen Spaltstückes die Säure 313°, die ja in verdünnter Eisessiglösung sehr schwer löslich ist, hätte abscheiden müssen. Die zu erwartende Aminosäure und die evtl. nicht umgesetzte Methinbase mußten als Azetate im Wasser gelöst bleiben. Statt der Abscheidung der Säure 313° bildete sich eine gelbliche Emulsion, aus der sich beim Stehen eine in Äther unlösliche, zähe, harzige Substanz abschied, während ein Öl in der Flüssigkeit suspendiert blieb. Die Emulsion wurde mit Äther extrahiert, der Äther zur Entfernung der gelösten Essigsäure mit Bikarbonat ausgeschüttelt

[1]) L. C.

und nach dem Trocknen über Natriumsulfat eingeengt. Es schied sich ein in langen Einzelnadeln und Drusen kristallisierender Körper aus, der bei 72° schmolz. Die Substanz bildete mit Semikarbazid und Phenylhydrazin schwer lösliche Verbindungen von Semikarbazon und Phenylhydrazon. Dadurch war der Körper als Aldehyd identifiziert. Es war also bei der Ozonidspaltung keine Oxydation zur Säure eingetreten. Demnach mußte der Aldehyd der Säure 313° vorliegen.

Zum Beweis, daß tatsächlich die Substanz 72° der Aldehyd der Säure 313° war, wurde der Körper in Azetonlösung mit Kaliumpermanganat oxydiert. Aus dem wässrigen Auszug des Braunsteins schied sich nach dem Ansäuern ein weißer Niederschlag vom Schmelzpunkt 313° aus, der mit der von F. v. Bruchhausen und Schultze dargestellten Säure 313° keine Depression ergab. Die Frage, ob in dem Aldehyd ein Dialdehyd oder eine Aldehydsäure vorlag, wurde durch Analysen gelöst. Sowohl die Verbrennungen des Aldehyds, als auch des Semikarbazons und Phenylhydrazons ergaben das Vorliegen eines Dialdehyds der Säure 313°.

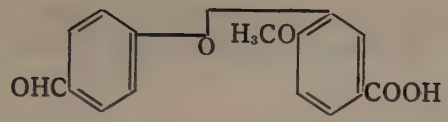
XXIX.



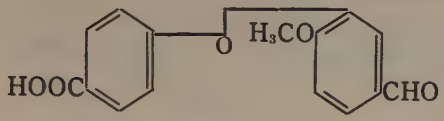
Nach diesen Ergebnissen konnten die übrigen, bei der Ozonidspaltung entstandenen Substanzen näher untersucht werden. In der bei der Spaltung sich abscheidenden harzigen Masse wurden geringe Mengen eines festen Körpers gefunden, die als Säure 313° identifiziert wurden. Zur Trennung wurde die harzige Substanz in Natronlauge gelöst und die Säure 313° durch Zusatz von Salzsäure ausgefällt.

Bei stärkerer Verdünnung der Säurelösung fiel ein hellgrauer, flockiger Niederschlag aus, der unscharf von 159° bis 197° schmolz. Es durfte mit Recht angenommen werden, daß der Aldehyd 72° teilweise in Aldehydsäure übergegangen war. Durch die Aldehydgruppe konnte die Erniedrigung des Schmelzpunktes bedingt sein. Da in dem Aldehyd zwei Karbonylgruppen vorliegen, sind zwei Aldehydsäuren möglich.

XXX.



XXXI.



Auf eine Trennung der beiden Säuren wurde verzichtet. Zum Nachweis, daß es sich um Aldehydsäuren der Säure 313° handelte, wurde das Säuregemisch mit Karliumpermanganat in alkalischer Lösung oxydiert. Beim Ansäuern fiel ein weißer Niederschlag aus vom Schmelzpunkt 312°, der mit der Säure 313° keine Depression ergab.

Nach der Aufklärung der in Wasser unlöslichen Spaltstücke des Ozonids konnte man zur Untersuchung der wässrigen Lösung übergehen.

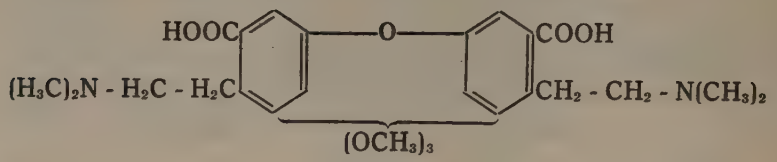
Zunächst wurde, um das nichtozonisierte Ausgangsprodukt zurückzugewinnen, die essigsaure Lösung mit Natronlauge und Äther extrahiert. Es gelang jedoch nicht, nach dem Abdestillieren des Äthers den harzigen Rückstand, der nur einige wenige Kristalle enthielt, vollständig zur Kristallisation zu bringen. Um die Substanz, die stickstoffhaltig war, in eine zur weiteren Untersuchung brauchbare Form zu bringen, wurde versucht, die Base in ein Salz überzuführen, da Salze häufig bessere Kristallisationseigenschaften zeigen. Versuche mit Salzsäure und Oxalsäure mißlangen. Auch Fällungen mit Gold- und Platinsalzen konnten nicht gemacht werden. Zwar bildete sich mit Platinchlorid in salzsaurer Lösung ein Niederschlag, der aber verhältnismäßig leicht löslich war.

Da bei der Spaltung der Ozonide in der Hauptsache Aldehydspaltung eingetreten war, hätte beim Ausäthern auch der Aminoaldehyd gefaßt werden müssen. Doch konnten in dem Ätherrückstand keine Karbonylgruppen nachgewiesen werden.

Die durch Ausschütteln mit Natronlauge und Äther von den basischen Bestandteilen befreite Lösung sollte jetzt nur noch Salze von Aminoverbindungen enthalten. Das bei der Ozonidspaltung frei werdende Wasserstoffsuperoxyd mußte also die Karbonylgruppen des Aminoaldehyds zur Karboxylgruppe oxydiert

haben, während es den stickstoffreien Aldehyd nur wenig angegriffen hat. Der Aminosäure käme die Formel

XXXII.



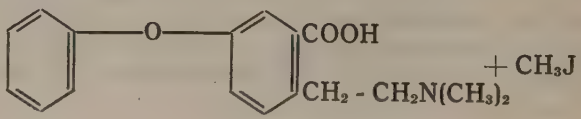
zu.

Da die wässrige Lösung sehr viel anorganische Salze, vor allem Natriumazetat, enthielt, mußte die Aminosäure zunächst gereinigt werden. Sie wurde mit Mayers Reagens gefällt und aus dem Doppelsalz durch Befreien von Quecksilber und Jod wieder in Freiheit gesetzt. Nach dem Einengen der wässrigen Lösung wurde die Aminosäure als amorpher Rückstand erhalten, der nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

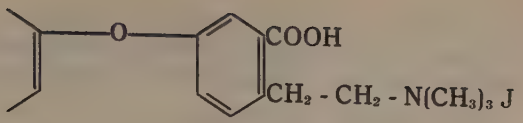
Auch durch Veresterung der Aminosäure kamen wir nicht zu einem definierten Körper.

Man darf mit ziemlicher Sicherheit annehmen, daß die Aminosäure, die F. v. Bruchhausen und Schultze durch die Kaliumpermanganatoxydation der Methinbase erhielten, mit der durch Ozonisation erhaltenen Aminosäure identisch war, denn bei weiterer Oxydation wurde eine Säure erhalten, die in allen Eigenschaften der Tetrakarbonsäure entsprach. Das amorphe Chlorhydrat der Aminosäure wurde zunächst in ihr Natriumsalz übergeführt und in alkoholischer Lösung mit Jodmethyl erschöpfend methyliert. Bei der Verkochung des Jodmethylates mit Kalilauge trat, wie zu erwarten war, Abspaltung von Trimethylamin ein, das als Platinsalz charakterisiert wurde. Die bei der Verkochung entstehende Vinylkette wurde in alkalischer Lösung mit Kaliumpermanganat oxydiert. Nach dem Ansäuern des Mangandioxydauszuges fiel ein amorpher, gelblich-weißer Niederschlag aus, der mit der durch die Permanganatoxydation erhaltenen Tetrakarbonsäure anscheinend identisch war.

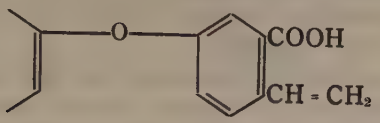
XXXIII.



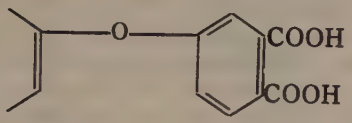
XXXIV.



XXXV.



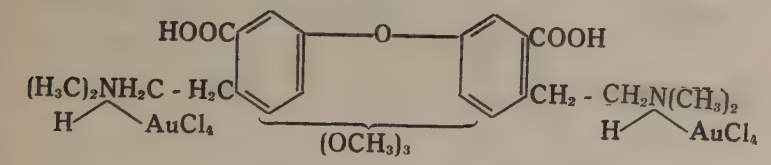
XXXVI.



In einem anderen Versuch wurde die Aminosäure direkt mit Kaliumpermanganat oxydiert. Man kam dabei zu denselben Ergebnissen.

Da man auf diesem Wege zu keinem guten Resultat gekommen war, wurden in einer zweiten Ozonisation mit der die Aminosäure enthaltenden Lösung zunächst Fällungen gemacht. Versuche mit Kaliumjodid blieben erfolglos; mit Platinchlorid und Natriumperchlorat bildeten sich in der Wärme leichtlösliche Verbindungen; nur mit den Schwermetallsalzen Bleiazetat und Quecksilberchlorid entstanden Fällungen, die jedoch auch keine guten Ergebnisse versprachen. Am geeignetsten erwies sich Pikrinsäure, mit der die Aminosäure einen verhältnismäßig körnigen Niederschlag bildete. So wurde die Aminosäure über das Pikrat gereinigt und die die salzsauren Aminosäuren enthaltende Lösung mit Goldchlorid gefällt. Es entstand ein gelber Niederschlag, dem die Formel

XXXVII.



zukommt. Ein Lösungsmittel, aus dem das Goldsalz hätte umkristallisiert werden können, ließ sich nicht finden. Eine Goldbestimmung ergab einen Goldwert von 32,7% im Gegensatz zu dem theoretisch geforderten von 33,6%. Wenn man in Betracht

zieht, daß es sich um nicht ganz saubere Substanzen handelt, so kann man bei dieser Differenz mit ziemlicher Sicherheit behaupten, daß die Substanz das Goldsalz der Aminosäure war.

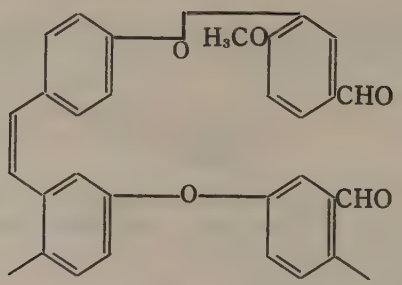
Die Annahme wurde gestützt durch die Stickstoffbestimmung der Goldverbindung; sie ergab einen Wert von 2,91% im Gegensatz zu 2,57% der Theorie.

Da das eigenartige Verhalten bei der Spaltung des Ozonids auch am Lösungsmittel liegen konnte, wurde eine Ozonisation in Essigesterlösung gemacht. Nach der Spaltung der Ozonide mit Eis wurde die wässrige Emulsion mit Äther extrahiert, aus dem jedoch kein Dialdehyd erhalten werden konnte. Es hinterblieb nach dem Abdestillieren des Äthers eine braune Masse von salbenartiger Konsistenz, die nicht näher untersucht werden konnte.

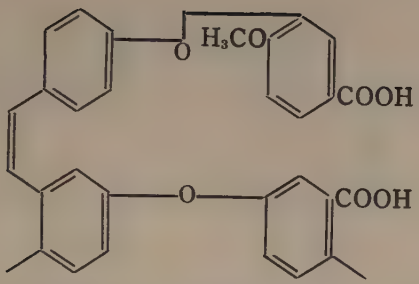
Die in Äther und Wasser unlöslichen Körper wurden in Essigester aufgenommen, der nacheinander mit Salzsäure und Ammoniak geschüttelt wurde, um die basischen und sauren Anteile zu entfernen. Die wässrigen Lösungen wurden nach dem Alkalisieren bezw. Ansäuren mit Äther extrahiert. Bei dem Einengen der beiden Ätherextraktionen hinterblieb nur ein geringer, harziger Bodensatz.

Zur weiteren Untersuchung wurde die stickstoffhaltige Lösung fraktioniert mit Goldchloridchlorwasserstoffsäure gefällt. Nach den Analysenwerten der gewonnenen sechs Fraktionen zeigte sich ein kontinuierliches Anwachsen des Goldgehaltes von 18% bis 29%. Nach dem verhältnismäßig niedrigen Goldgehalt muß angenommen werden, daß nur eine der beiden Stilbendoppelbindungen vom Ozon angegriffen worden ist. Dabei wären folgende Spaltungen möglich:

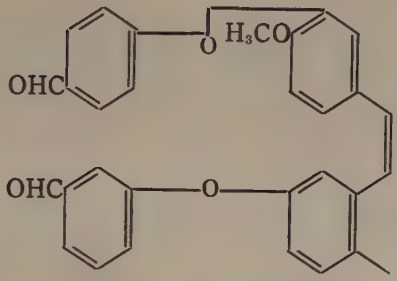
XXXVIII.



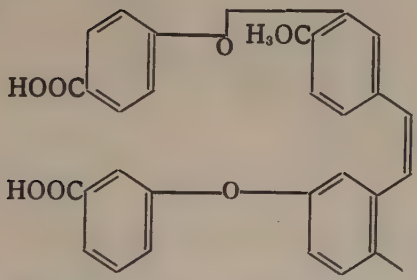
XXXIX.



XL.

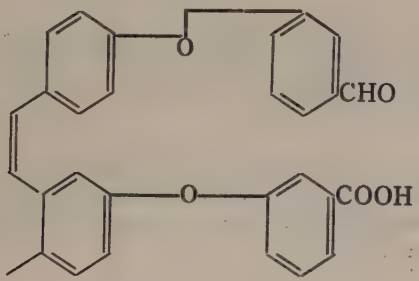


XLI.

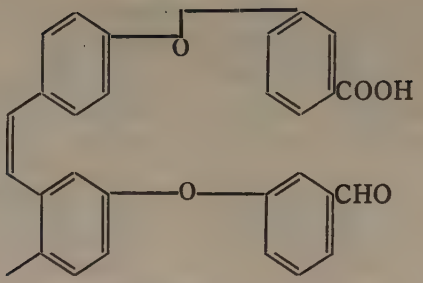


Außer den Dialdehyden und den Dikarbonsäuren hätten sich noch vier Aldehydsäuren bilden können.

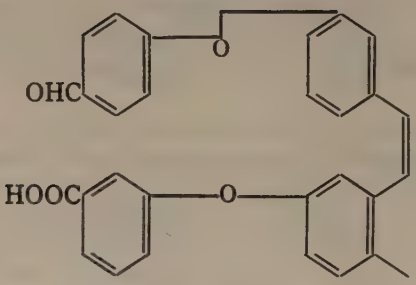
XLII.



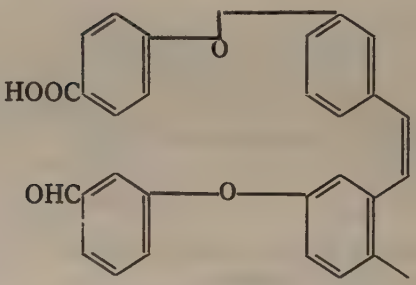
XLIII.



XLIV.



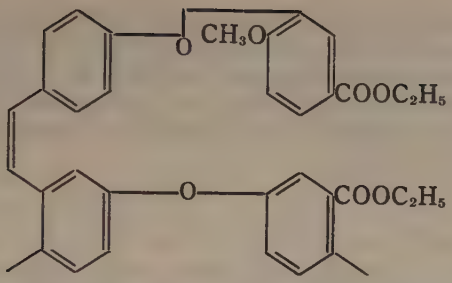
XLV.



Da die Goldsalze nicht gereinigt werden konnten, war aus den Analysenwerten nicht zu ersehen, welches Goldsalz vorlag; denn allen theoretisch möglichen Produkten kam ein Goldgehalt von ungefähr 29% zu.

Auch wäre es denkbar, daß mit der bei der Spaltung möglicherweise entstandenen Dikarbonsäure und dem Essigester eine Umesterung stattgefunden hätte. Diesem Diäthylester käme ein Goldgehalt von 27,3% zu.

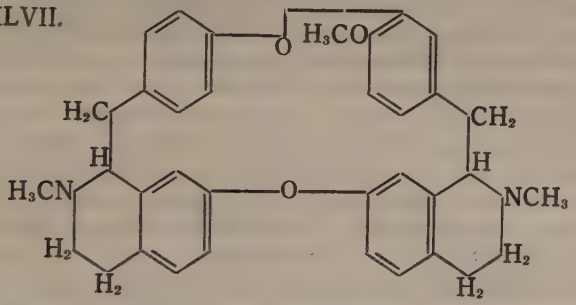
XLVI.



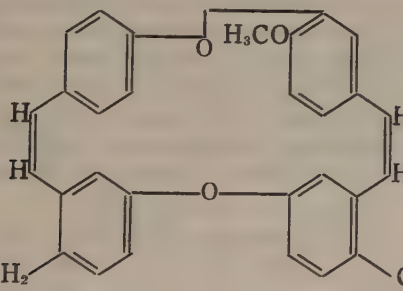
Da das Goldsalz sowohl im Licht als auch im Dunkeln schnell zu metallischem Gold reduziert wurde, war es wahrscheinlich, daß in der Verbindung eine Aldehydgruppe vorlag.

Da die Ozonisation der Methylbase keine befriedigenden Resultate ergab, wurde eine Ozonisation des Karbäthoxyoxyacanthins versucht. Das karbäthoxylierte Oxyacanthin wurde nach der Vorschrift von Gadamer und W. v. Bruchhausen[1]) dargestellt. Es spalten sich analog der Einwirkung von Essigsäureanhydrid die Isochinolinringe auf, jedoch unter Bildung einer Doppelbindung.

XLVII.



XLVIII.



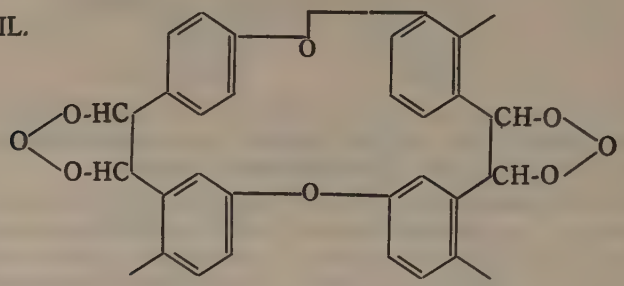
$H_3CN - CH_2 - CH_2$ — $CH_2 - CH_2 - NCH_3$

$COOC_2H_5$ — $COOC_2H_5$

[1]) L. C.

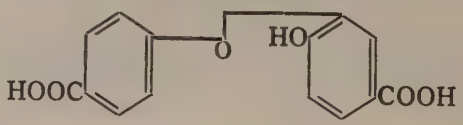
Gleichzeitig wird die Phenolgruppe verestert. Die Ozonisation wurde einmal in Tetrachlorkohlenstofflösung, ein anderes Mal in Eisessiglösung ausgeführt, um feststellen zu können, inwiefern das Lösungsmittel auf den Gang der Ozonisation Einfluß hatte. In beiden Fällen wurden jedoch dieselben Ergebnisse erzielt. Das entstehende Ozonid

IL.

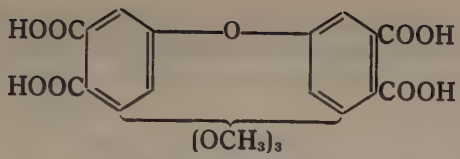


wurde nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels mit Eiswasser gespalten. Dabei waren Aldehyd- und Säurespaltungen möglich, und deshalb war ein Gemisch von Aldehyden, Säuren und Aldehydsäuren zu erwarten. Um zu einem einheitlichen Produkt zu gelangen, sollte die Säurespaltung quantitativ erzwungen werden. Deshalb wurde der wässrigen Emulsion eine berechnete Menge Chromsäureanhydrid zugesetzt und die Flüssigkeit zur vollständigen Umsetzung auf dem Wasserbad erwärmt. Doch trat auch in der Wärme nur geringe Reduktion zum Chromisalz ein. Um trotzdem zu einem Säuregemisch zu gelangen, wurde das Wasser abdestilliert und der harzige Rückstand in Eisessig gelöst. Jetzt verlief die Reduktion des Chromtrioxyds glatt. Es schied sich beim Verdünnen mit Wasser aus der Eisessiglösung ein harziger Körper aus, dem durch Dekantieren mit Natronlauge die Säuren entzogen wurden. Nach dem Ansäuern wurde ein stickstoffreies Säuregemisch erhalten, doch wurde auf eine Trennung der entstandenen Säuren verzichtet. Es war anzunehmen, daß durch die Oxydation mit Chromtrioxyd nicht nur die bei der Spaltung entstehenden Aldehydgruppen, sondern auch die Seitenketten oxydiert waren und folgende Säuren entstanden waren.

L.



LI.



Auch war die an der Phenolgruppe eingetretene Karbäthoxygruppe abgesprengt.

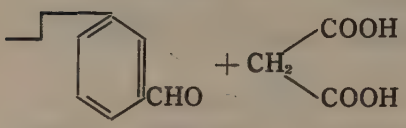
Das Säuregemisch wurde zur weiteren Untersuchung der Kalischmelze unterworfen. Dabei mußten aus dem einen Oxyacanthinspaltstück p-Oxybenzoesäure und Protokatechusäure, aus dem anderen unter Abspaltung von zwei Molekülen Kohlendioxyd Protokatechusäure und Gallussäure erhalten werden. Obwohl die Kalischmelze unter den schonendsten Bedingungen ausgeführt wurde, konnte auch hier die Gallussäure nicht gefaßt werden. Es wurden äquivalente Mengen p-Oxybenzoesäure und Protokatechusäure erhalten. Auf die mögliche Bildungsweise dieser Spaltungsprodukte ist schon weiter oben eingegangen.

Es sollte nun versucht werden, auf dem Wege der Synthese zu einem der Tetrakarbonsäure ähnlich gebauten Körper zu gelangen. Als Ausgangsprodukt diente der Aldehyd 72⁰. Nach der Vorschrift von Ingold[1]) wurde der Aldehyd mit Malonsäure zur Reaktion gebracht, wobei eine der Zimtsäure analoge Verbindung entstand. Durch Hydrieren mit Natriumamalgan wurde die Verbindung in die hydrierte Säure übergeführt. Um einen Ringschluß der Seitenkette zu bekommen, mußte die Monomethoxydiphenylätherpropionsäure durch Lösen in Thionylchlorid in ihr Säurechlorid verwandelt werden, aus dem unter Salzsäureabspaltung durch Aluminiumchlorid der Hydrindonring geschlossen wurde. In dem Molekül der Diphenylätherpropionsäure steht die Diphenylätherbrücke zu der Seitenkette des Benzolringes in Parastellung, zu der Seitenkette des methoxylierten Benzolringes dagegen in Metallstellung. Deshalb war es bei dem Benzolring gleichgültig, nach welcher Seite der Ringschluß stattfand; es entstand in beiden Fällen ein m-Hydrindon. Der methoxylhaltige Benzolring hingegen konnte bei Ringschluß sowohl eine zur Diphenylätherbrücke in Ortho- als auch in Parastellung stehende Ketogruppe tragen. Durch Wasserdampfdestillation wäre eine Trennung der beiden Hydrindone möglich, da die Orthoverbindungen mit Wasserdampf flüchtig sind. Durch Oxydation sollte

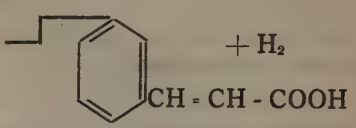
[1]) Chem. Soc. 123 II. 1503.

der Hydrindonring unter Bildung von Dikarbonsäuren gesprengt werden. Der Gang der Umsetzungen sei an folgenden Formeln erläutert:

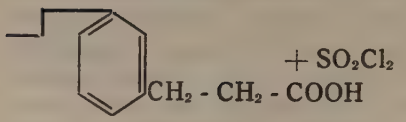
LII.



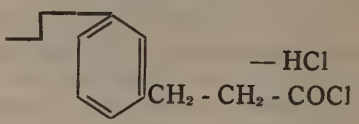
LIII.



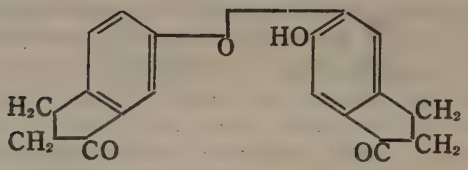
LIV.



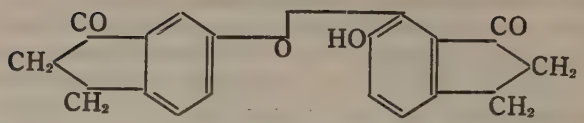
LV.



LVI.



LVII.



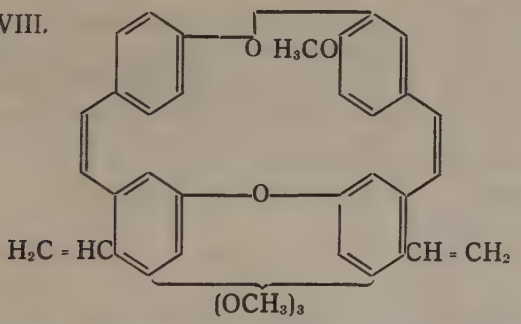
Die Zimtsäurebildung und die Hydrierung verliefen glatt, was durch Titration bewiesen wurde. Auch das Säurechlorid war leicht darstellbar. Bei der Einwirkung von Aluminiumchlorid, das als Salzsäure entziehendes Mittel den Hydrindonring schließen sollte, trat jedoch Zersetzung der Substanz ein, sodaß auf diese Weise die Synthese der Tetrakarbonsäure nicht erreicht wurde.

Zur weiteren Aufklärung des Oxyacanthins sollte nochmals eine Oxydation des stickstoffreien Körpers gemacht werden. Um Ausgangsmaterial darzustellen, wurde die Methinbase nach der

Vorschrift von F. v. Bruchhausen und Schultze[1]) dem Hofmann'schen Abbau unterworfen. Dabei wurde jedoch nicht der stickstoffreie Körper 243° erhalten; dagegen blieb ein mit Kristallen durchsetzter Syrup zurück.

Zur Reinigung wurden der Substanz mit Methanol die syrupösen Anteile entzogen und der Rückstand, der sehr schwer löslich war, aus Azeton umgelöst. Der feinkristalline Körper hatte einen Schmelzpunkt von 236° und ergab mit der Substanz 243° eine Depression von 20°. Seine Analysen ergaben einen Kohlenstoffwert von 76,6% im Gegensatz zu dem theoretischen von 77,1%, einen Wafferstoffwert von 5,81% im Gegensatz zu 5,71%; die Methoxylbestimmung ergab einen Wert von 21% im Gegensatz zu dem Sollwert von 22,1%. Eine Molekulargewichtsbestimmung konnte wegen der Schwerlöslichkeit in allen Lösungsmitteln nicht ausgeführt werden. Aus den Analysenwerten kann jedoch mit ziemlicher Sicherheit geschlossen werden, daß in der Substanz vom Schmelzpunkt 236° der stickstoffreie Körper vorliegt von der Formel

LVIII.



Dem von F. v. Bruchhausen und Schultze dargestellten stickstoffreien Körper 243° käme demnach eine andere Formel zu.

Es wurde nun auch das alkalische Filtrat der Methinbasenverkochung untersucht. Beim Ansäuern mit Salzsäure fiel ein rein weißer, voluminöser Niederschlag aus, der aus Azeton umkristallisiert in weißen einzelnen und zu Drusen zusammengesetzten Nadeln erhalten wurde. Die Substanz war stickstoffrei und zersetzte sich bei 172°.

---

[1]) L. C.

Die Analysen ergaben gleich denen des stickstoffreien Körpers 243° einen Minderwert von rund 10% Kohlenstoff und einen Mehrwert von 1% Wasserstoff; der Methoxylgehalt betrug 16,3%.

Um einen weiteren Einblick in den Abbau der Methinbase zu bekommen, wurde nun auch ein Abbau nach Emde ausgeführt. Dabei wurde nach der von Spaeth und Kolbe[1]) gegebenen Vorschrift gearbeitet. Da die Stilbendoppelbindungen im allgemeinen von Natriumamalgam nicht reduziert werden, hätte der Abbau analog dem nach Hofmann vor sich gehen müssen. Spaeth und Kolbe haben, wie schon angegeben, einen stickstoffreien Körper vom Schmelzpunkt 124,5° erhalten. Uns gelang es jedoch nicht, diesen Körper zu fassen. Die stickstoffreie Substanz hatte einen Schmelzpunkt von 237° und ergab mit den übrigen stickstoffreien Körpern eine Schmelzpunkterniedrigung.

Außer dem stickstoffreien Körper 236° haben alle übrigen von uns dargestellten Substanzen einen Methoxylgehalt von rund 17% ergeben. Eine Erklärung für den Mindergehalt wäre wohl darin zu suchen, daß während der Verkochung durch die 50%ige Natronlauge eine Methoxylgruppe verseift worden ist.

Demnach lägen in den entmethylierten Körpern Phenole vor. Dafür spricht die Löslichkeit in Natronlauge; es entsteht eine kolloidale Lösung, in der sich vielleicht die Moleküle polymerisiert haben. Eine weitere Stütze für die Entmethylierung ist die Tatsache, daß der Körper 243° nach dem Verestern mit Essigsäureanhydrid eine weiße Substanz ergab, die bei 192° unter Zersetzung schmolz. Die Analysenwerte entsprachen nicht der angenommenen Formel.

Leider kann auch über die Größe der stickstoffreien Körper nichts Näheres angegeben werden, da wegen der Schwerlöslichkeit alle Molekulargewichtsbestimmungen versagten. Wann eine Entmethylierung eintritt, konnte nicht beobachtet werden, da der Abbau immer unter den gleichen Bedingungen vorgenommen wurde.

Um einen oxydativen Abbau des stickstoffreien Körpers zu studieren, wurden die Substanzen 243° und 236° durch langes Kochen in Azeton gelöst und mit Kaliumpermanganat oxydiert. Aus den wäßrigen Braunsteinauszügen wurden nach dem Ansäuern mit Salzsäure nicht kristallisierende Säuren erhalten, die der Kalischmelze unterworfen wurden. Als Spaltstücke wurden wie bei

[1]) L. C.

der Kalischmelze der ozonisierten Produkte als auch der durch Permanganatoxydation der Methinbase erhaltenen Säuren p-Oxybenzoesäure und Protokatechusäure erhalten. Auf die eigenartige Reduktion der zu erwartenden Gallussäure ist schon hingewiesen.

Durch die Ozonisation der Methinbase ist es gelungen, den Dialdehyd 72° zu fassen. Die beiden Aldehydgruppen sind ein neuer Beweis dafür, daß die angenommene Formel für die eine Hälfte des Oxyacanthins richtig ist. Nach den Arbeiten von K. Yano[1]) wurde beim Abbau des Tetrandrins eine Monomethoxydiphenylätherdikarbonsäure erhalten, wo eine Säure mit drei Karboxylgruppen erwartet wurde. Demnach hätte bei dem Abbau des Oxyacanthins durch die stark oxydierende Wirkung des Kaliumpermanganats analog eine Abspaltung einer Karboxylgruppe eintreten können. Eine derartige Absprengung ist jedoch unter sonst gleichen Bedingungen nicht beobachtet worden. So erhielten Faltis und Troller[2]) beim Abbau des Isichondodendrins stets die erwartete Trikarbonsäure. Auch Spaeth, Holter und Posega[3]) konnten beim Abbau des Bulbocapnins nur die Trikarbonsäure fassen, ein Beweis dafür, daß keine Abspaltung von Kohlendioxyd stattgefunden hat. Bei der Einwirkung des Ozons ist die Möglichkeit zur Abspaltung einer Kohlendioxydgruppe nicht gegeben, da sich das Ozon nur an die Doppelbindungen anlagern kann. Da bei der Ozonidspaltung der Dialdehyd gebildet wurde, ist bewiesen, daß an der oberen Hälfte des Oxyacanthins nur zwei Kohlenstoffseitenketten gesessen haben und an dieser Stelle die Sprengung des Oxyacanthinmoleküls stattgefunden hat. Eine weitere Stütze für die Richtigkeit der aufgestellten Arbeitsformel ist die gleichfalls durch die Ozonisation gefaßte Aminosäure. Auch der stickstoffreie Körper 236° entspricht den theoretischen Forderungen. Zwar ist es noch nicht gelungen, die Diphenylätherbrücke des zweiten Spaltstückes zu beweisen, doch liegen auch keine Anzeichen vor, daß das sechste Sauerstoffatom anders gebunden ist. Demnach kann die aufgestellte Formel weiter als Arbeitsformel benutzt werden.

---

[1]) C. 1929. II, 752.
[2]) L. C.
[3]) B. 61, 322, 1928.

Praktischer Teil.

Versuch zur Darstellung des Anhydrids der Tetrakarbonsäure.

3 Gramm Tetrakarbonsäure wurden unter einmaligem Aufkochen in Essigsäureanhydrid gelöst und von dem Rückstand, der als Säure 313° identifiziert wurde, abfiltriert. Die Lösung wurde im Exsikator langsam eingeengt; es blieb eine harzige Masse zurück, die, um sie zur Kristallisation zu bringen, mit wasserfreiem Benzol versetzt wurde. Nach zwei Tagen schied sich ein flockiger Niederschlag ab, der nach dem Sintern von 145° an sich bei 175° zersetzte. Eine Reinigung des Körpers war unmöglich, da kein geeignetes Lösungsmittel zur Umkristallisation gefunden wurde.

Äthylimiddarstellung der Tetrakarbonsäure.

0,3 Gramm Tetrakarbonsäure wurden in 5 ccm einer 33%igen Äthylaminlösung gelöst, zur Trockne eingeengt und in einem Kugelröhrchen der Destillation im Hochvakuum unterworfen. Es sublimierte bei 230° spurenweise eine weiße Substanz, die als Säure 313° erkannt wurde. Bei einer Temperatur von 240° trat vollständige Zersetzung ein.

Veresterung der Tetrakarbonsäure.

1 Gramm Tetrakarbonsäure wurde in 10 ccm absolutem Methylalkohol gelöst und mit einer ätherischen Lösung von Diazomethan, das von 10 ccm Nitrosomethylurethan gebildet wurde, versetzt. Dabei trat lebhafte Stickstoffentwicklung auf. Nach 24 Stunden wurde die ätherisch-alkoholische Lösung zur Entfernung der nicht veresterten Säure mit Sodalösung geschüttelt.

Nach dem Trocknen und Entfernen des Alkohols durch Calziumchlorid wurde der Äther abdestilliert; es hinterblieben 0,5 Gramm einer gelben, harzigen Masse, die sich nach dem Reiben mit dem Glasstab bei Gegenwart von Pentan in mikrokristalliner

Form abschied. Eine Reinigung der Substanz durch Lösen in Alkohol oder Benzol und Ausfällen mit Pentan mißlang.

Der aus der Tetrakarbonsäure erhaltene Körper zersetzte sich bei 65°. Nach der Methoxylbestimmung stellte die Substanz keinen Ester der Tetrakarbonsäure sondern das Anhydrid der Säure dar. Diese Annahme wurde jedoch durch die Verbrennungswerte nicht bestätigt.

Analysen:

3,18 mg		6,17 mg Ag J
4,691 mg		11,170 mg CO_2, 2,32 mg H_2O
$C_{19}H_{12}O_{10}$ Mol. Gew. 400	ber.:	23,2% OCH_3
	gef.:	25,05% OCH_3
	ber.:	57,0 % C 3,0 % H
	gef.:	64,94% C 5,53% H

Kalischmelzen.

1 Gramm Tetrakarbonsäure wurde in eine Schmelze von 15 Gramm Kaliumhydroxyd, das mit 5% Wasser angefeuchtet wurde, bei 180°, gemessen im Ölbad, eingetragen. Die Temperatur wurde langsam auf 230° gesteigert. Dabei konnte lebhafte Gasentwickelung beobachtet werden. Nach fünf Minuten ließ man die Schmelze erkalten, löste sie in 100 ccm Wasser und säuerte die Lösung mit verdünnter Schwefelsäure an. Es schieden sich 0,2 Gramm nicht umgesetzte Säure in Form eines graubraunen Niederschlages ab. Nach dem Abfiltrieren der Säure und der sich ausscheidenden Kristalle von Kaliumsulfat wurde die Lösung 24 Stunden mit Äther perforiert. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Äthers hinterblieb eine ölige, zähe Masse; sie wurde in Wasser unter Erwärmen gelöst, zur Reinigung mit Kohle gekocht und zur Kristallisation eingeengt. Dabei zeigte es sich, daß zunächst nur einheitliche Kristalle ausgeschieden wurden; bei weiterem Einengen trat eine zweite Kristallform auf. Die Kristallisation wurde unterbrochen, die Kristalle abgesaugt und das Filtrat weiter eingeengt. In der stärker eingeengten Flüssigkeit schieden sich fast nur noch Kristalle der zweiten Form aus. Durch eine nochmalige fraktionierte Kristallisation gelang es, eine fast vollständige Trennung der beiden Kristallformen herbeizuführen. Die zuletzt ausgeschiedenen Kristalle hatten einen Schmelzpunkt von 198—199°. Beim Zusatz von Eisenchlorid färbte sich die Lösung dunkelgrün; beim Versetzen mit Natrium-

karbonat schlug die Farbe über violett nach tiefrot um. Damit war die Säure als Brenzkatechinderivat charakterisiert. Nach dem Schmelzpunkt mußte Protokatechusäure vorliegen. Ein Mischschmelzpunkt mit reiner Protekatechusäure zeigte keine Depression. Demnach war das eine Spaltstück als Protokatechusäure identifiziert.

In der Lösung der zuerst ausgeschiedenen Kristalle dagegen trat mit Eisenchlorid die erwartete Blaufärbung, die für Gallussäure charakteristisch ist, nicht ein. Es bildete sich jedoch mit Bromwasser eine Fällung, die der p-Oxybenzoesäure eigentümlich ist. Der Schmelzpunkt lag bei 208°, ein Mischschmelzpunkt mit reiner p-Oxybenzoesäure ergab keine Depression. Demnach hatte sich als zweites Spaltstück p-Oxybenzoesäure gebildet.

Unter gleichen Bedingungen wurden die bei der Ozonisation des karbäthoxylierten Oxyacanthins erhaltenen Säuren, ebenso die durch Oxydation der stickstoffreien Körper 236° und 243° gewonnenen Säuren der Kalischmelze unterworfen. Auch hier entstanden Protekatechusäure und p-Oxybenzoesäure, die in der angegebenen Weise getrennt wurden.

Ozonisation der Methinbase.

Zur Darstellung der Methinbase wurde nach der von Gadamer gegebenen Vorschrift[1]) zur Methylierung von Phenolgruppen gearbeitet: 10 Gramm Oxyacanthin wurden mit 175 ccm 5%iger Natronlauge und 20 ccm Dimethylsulfat geschüttelt. Nachdem sich unter Erwärmen das Oxyacanthin unter Bildung der quartären Base gelöst hatte, wurde die Lösung nochmals mit 20 ccm Dimethylsulfat versetzt und geschüttelt. Da infolge der Umsetzung die Flüssigkeit sehr bald sauer reagierte, mußte darauf geachtet werden, daß sie durch häufigen Zusatz von Natronlauge neutral gehalten wurde. Als alles Dimethylsulfat verbraucht war, wurde die Lösung nach Zusatz von 200 Gramm 50%iger Natronlauge 2 Stunden am Rückflußkühler erhitzt. Das sich schon in der Wärme abscheidende Methinbasengemisch wurde nach dem Erkalten von der wäßrigen Flüssigkeit abgehoben und in verdünnter Schwefelsäure gelöst. Aus der Sulfatlösung wurde durch Natronlauge das Methinbasengemisch gefällt und in Äther aufgenommen. Da die ätherische Lösung auch noch nicht methylierte Phenolbase enthielt, wurde sie zur Reinigung so lange mit

[1]) L. C.

Natronlauge geschüttelt, bis in der Lauge kein Alkaloid mehr nachgewiesen wurde. Nach dem Trocknen und Einengen des Äthers wurden 7,0 Gramm Methinbase vom Schmelzpunkt 152° erhalten.

9 Gramm der auf diesem Wege gewonnenen Methinbase wurden in 18 Gramm Eisessig gelöst und 6 Stunden der Ozonisation unterworfen; der Eisessig wurde gut mit Eis gekühlt.

Der zur Ozonisierung angewandte Sauerstoffstrom enthielt 1,3% Ozon. Die Bestimmung des Ozongehaltes wurde folgendermaßen ausgeführt:

Ein Sauerstoffstrom, der eine Durchströmungsgeschwindigkeit von 8 l in der Stunde hatte, wurde in Ozon verwandelt. Nach einer halben Stunde hatte sich aus einer neutralen Jodkaliumlösung Jod ausgeschieden, zu dessen Titration nach dem Ansäuern 11,7 ccm n/10 Natriumthiosulfatlösung erforderlich waren, was einem Gehalt von 1,3 Vol. % Ozon entsprach.

Die anfangs hellgelbe Lösung der Methinbase hatte sich infolge der Einwirkung des Ozons dunkelbraun gefärbt.

Bei einer unter denselben Bedingungen ausgeführten Ozonisation der Methinbase in Essigesterlösung wurden die gleichen Erscheinungen beobachtet.

Darstellung des Aldehyds 72°.

Die in Eisessig gelösten Ozonide wurden in ca. 300 ccm Wasser gegossen und im Wasserbad eine Stunde erwärmt. Dabei bildete sich eine hellgelbe Emulsion, aus der sich allmählich eine zähe Substanz am Boden absetzte, die in Äther unlöslich war. Die Emulsion wurde mit Äther ausgeschüttelt. Aus der ätherischen Lösung, die mit Natriumkarbonat entsäuert war, kristallisierte nach dem Trocknen und Einengen der Aldehyd in einzelnen langen, weißen Nadeln und Drusen vom Schmelzpunkt 72° aus. Durch Umkristallisieren aus Methanol konnte keine Erhöhung des Schmelzpunktes erreicht werden.

Analysen:

4,722 mg Subst.		12,150 mg CO_2; 1,98 mg H_2O
4,418 mg Subst.		11,370 mg CO_2; 1,84 mg H_2O
$C_{15}H_{12}O_4$ Mol. Gew. 256	ber.:	70,31% C; 4,69% H
	gef.	70,18% C; 4,69% H
		70,19% C; 4,69% H

Darstellung der Derivate des Aldehyds 72°.

Der Aldehyd wurde in wenig Methylalkohol gelöst und mit einer konzentrierten Lösung von salzsaurem Semikarbazid und Kaliumazetat versetzt. Sofort bildete sich ein weißlicher Niederschlag von Semikarbazon, der bei 228° schmolz. Ein Versuch, durch Umkristallisieren aus Methanol eine Erhöhung des Schmelzpunktes zu erzielen, mißlang.

Analysen:

2,837 mg Subst. 0,529 ccm N;	24,5°;	761 mm
C_{17} H_{18} O_4 N_6 - H_2O Mol. Gew. 388	ber.:	21,65% N
	gef.:	21,40% N

Zur Darstellung des Phenylhydrazons wurde der Aldehyd in Eisessig gelöst und mit Kaliumazetat und salzsaurem Phenylhydrazin versetzt. Es fiel ein gelblichweißer Niederschlag aus, der nach dem Umkristallisieren aus Pyridin bei 218° schmolz. Die bei der Stickstoffbestimmung gefundenen Werte stimmten jedoch nicht mit der angenommenen Formel überein.

Um das Oxim des Aldehyds 72° zu gewinnen, wurde in methylalkoholischer Lösung mit Kaliumazetat und Hydroxylaminchlorhydrat gearbeitet. Es schied sich aus der klaren Lösung ein fast farbloses Öl ab, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

Aufarbeitung der harzigen Bestandteile der Ozonisation.

Bei der Ozonidspaltung hatte sich eine in Äther unlösliche zähe Substanz abgeschieden. Sie wurde in Natronlauge gelöst, aus der beim Ansäuern mit Salzsäure die Säure 313° in geringer Menge ausfiel.

Beim Verdünnen der salzsauren Lösung mit Wasser trat eine weitere Ausflockung ein, die außer den Säureeigenschaften Aldehydcharakter besaß. Der Körper wurde in alkalischer Lösung mit Kaliumpermanganat bis zur bleibenden Rotfärbung versetzt. Aus dem Filtrat wurde durch Ansäuern die Säure 313° erhalten.

Aufarbeitung der Aminosäure.

Bevor die Aminosäure aufgearbeitet werden konnte, mußte das nicht umgesetzte Ausgangsmaterial aus der Lösung entfernt werden. Deshalb wurde die wäßrige saure Lösung mit Natron-

lauge und Äther geschüttelt. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Äthers hinterblieb nur eine sehr geringe Menge Methinbase.

Die jetzt als Natriumsalz vorliegende Aminosäure wurde mit Salzsäure in ihr Hydrochlorid übergeführt und zur Reinigung mit Mayers Reagens gefällt. Zur Darstellung der freien Aminosäure wurde der gelbgrüne Niederschlag in Wasser suspendiert und in die Flüssigkeit sieben Stunden Schwefelwasserstoff eingeleitet. Nachdem das Quecksilber quantitativ als Sulfid gefällt war, wurde der Schwefelwasserstoff durch Kohlendioxyd aus der Lösung entfernt. Durch Umsetzen mit Silberchlorid wurde die Jodverbindung in die Chlorverbindung übergeführt und durch Filtrieren von dem Silberjodid und dem überschüssigen Silberchlorid getrennt. Die auf diese Weise von Quecksilber und Jod befreite Lösung wurde im Vakuum bei einer Wasserbadtemperatur von 50—60° zur Trockne eingeengt.

Um den Ester der Aminosäure darzustellen, wurde der Rückstand in absolutem Methylalkohol gelöst und durch Einleiten von Salzsäuregas verestert. Zur Entfernung der letzten Anteile Wasser wurde die alkoholische Lösung dreimal mit je 20 ccm über Natrium getrocknetem Benzol versetzt und destilliert. Anfangs ging ein ternäres Gemisch von Wasser, Methanol und Benzol über, gegen Ende reines Benzol. Beim Einleiten des Salzsäuregases entstand eine Dunkelfärbung, die sich beim Abdestillieren des Alkohols und Benzols vertiefte.

Der evtl. gebildete Ester war in Äther vollkommen unlöslich; alle Versuche, ihn zu reinigen, schlugen fehl. Deshalb sollte aus ihm die Aminosäure zurückgewonnen werden. 0,5 Gramm Rückstand wurden mit 1 Gramm Soda und 5 ccm Wasser versetzt und zur Verseifung eine Stunde auf dem Wasserbad erwärmt.

Zur Überführung der Aminosäure in die Tetrakarbonsäure wurde die alkalische Lösung in der Kälte mit Kaliumpermanganat oxydiert. Nachdem die Rotfärbung bestehen blieb, wurde zur vollständigen Umsetzung noch eine Stunde auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Abfiltrieren des Braunsteins fiel beim Ansäuern mit Salzsäure ein gelblichweißer, voluminöser Niederschlag aus, der unscharf schmolz und dieselben Eigenschaften zeigte, wie die in Eisessig lösliche Säure, die F. v. Bruchhausen und Schultze durch die Oxydation der Methinbase mit Kaliumpermanganat erhielten.

Ein anderer Teil der salzsauren Aminosäuren wurde nach dem Trocknen über Kaliumhydroxyd in absolutem Alkohol gelöst, die Lösung vom Rückstand, der aus Natriumchlorid und Natriumazetat bestand, getrennt und nochmals zur Trockne eingeengt. Die Aminosäure wurde jetzt in Wasser aufgenommen und mit einer gesättigten Lösung von Pikrinsäure gefällt. Das Pikrat war intensiv gelb gefärbt. Es wurde mit Salzsäure zerlegt, die Pikrinsäure in Äther aufgenommen und die Aminosäure mit Goldchlorid gefällt. Das Goldsalz stellte einen gelben voluminösen Niederschlag dar, der in heißem Wasser löslich war. Beim Abkühlen der wäßrigen Lösung konnte das Goldsalz jedoch nicht kristallisiert erhalten werden. Auch andere Lösungsmittel wurden mit demselben Erfolg angewandt.

So mußte die nicht ganz saubere Substanz analysiert werden. Dabei zeigte die aus heißem Wasser durch Abkühlen erhaltene Substanz einen etwas höheren Goldgehalt.

Analysen:

7,20 mg Subst. 2,28 mg Au
5,44 mg „ 1,78 mg Au
C_{25} H_{36} O_8 N_2 Au_2 Cl_8 Mol. Gew. 1170 ber.: 33,6% Au
gef.: 31,6% Au
32,7% Au
2,83 mg Subst. 0,072 ccm N; 21°; 758 mm
ber.: 2,39% N
gef.: 2,94% N

Aufarbeitung der Ozonisationsprodukte in Essigester.

Eine zweite Ozonisation der Methinbase wurde unter sonst gleichen Bedingungen in Essigesterlösung gemacht. Nach Beendigung der Reaktion wurde der Essigester im Vakuum abdestilliert, die Ozonide mit Eis zerlegt und zur vollständigen Umsetzung eine Stunde im Wasserbad erwärmt. Dabei setzte sich eine harzige Masse ab. Die wäßrige Flüssigkeit wurde mit Äther extrahiert und der Äther mit Natriumbikarbonat entsäuert. Beim Einengen der ätherischen Lösung wurde jedoch nicht der Aldehyd 72° sondern eine harzige Substanz erhalten, die nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

Die in Äther unlöslichen Anteile wurden in Essigester aufgenommen und zunächst mit Salzsäure von den basischen Anteilen

befreit, die nach dem Alkalisieren mit Ammoniak in Äther aufgenommen wurden. Aus dieser ätherischen Lösung konnte kein kristallisierender Körper erhalten werden.

Zur weiteren Reinigung der Essigesterlösung wurde sie durch Schütteln in Ammoniak von den sauren Anteilen befreit. Nach dem Ansäuern der ammoniakalischen Flüssigkeit wurde die Lösung mit Äther extrahiert. Der Ätherauszug hinterließ jedoch nur nichtkristallisierende Substanzen in geringer Ausbeute.

Die nur noch die Neutralkörper enthaltende Essigesterlösung wurde nach dem Trocknen eingeengt. Den Rückstand bildete eine braune Masse von salbenartiger Konsistenz.

Die bei der Ozonidspaltung gewonnene wäßrige Phase enthielt ziemliche Mengen stickstoffhaltiger Substanzen. Um der Lösung die freien Basen zu entziehen, wurde sie mit Ammoniak und Äther ausgeschüttelt. Nach dem Abdestillieren des Äthers hinterblieb jedoch kein Rückstand, ein Zeichen dafür, daß die Methinbase quantitativ ozonisiert war.

Die stickstoffhaltigen Anteile wurden in sechs Fraktionen mit Goldchloridchlorwasserstoffsäure gefällt. In den Goldsalzen, aus denen sich mit Leichtigkeit metallisches Gold abschied, zeigte sich ein kontinuierliches Ansteigen des Goldgehaltes.

Analysen:

5,60 mg Subst.	0,97 mg Au
5,33 mg „	1,05 mg Au
6,40 mg „	1,43 mg Au
4,57 mg „	1,22 mg Au
5,09 mg „	1,34 mg Au
6,35 mg „	1,68 mg Au

C_{40} H_{48} O_8 N_2 Au_2 Cl_8 Mol. Gew, 1364 ber.: 29,09% Au
gef.: 17,4% Au, 20,0%
22,3%, 26,6%, 26,3%, 29,2% Au.

Ozonisation des karbäthoxylierten Oxyacanthins.

10 Gramm Oxyacanthin wurden nach der Vorschrift von Gadamer[1]) mit Clorkohlensäureester behandelt. Nach beendeter Reaktion wurde die Chloroformlösung durch Salzsäure von der anhaftenden Kalilauge befreit und eingeengt. Der harzige Rück-

[1]) L. C.

stand wurde in 30 ccm Tetrachlorkohlenstoff gelöst und der Ozonisation unterworfen. Nach Beendigung der Ozonisation wurde der Tetrachlorkohlenstoff im Vakuum bei einer Badtemperatur von 20° abdestilliert.

4 Gramm der harzigen Ozonide wurden mit 50 ccm Wasser versetzt und, um eine Säurespaltung zu erzwingen, mit 0,9 Gramm Chromtrioxyd zwei Stunden im Wasserbad erwärmt. Die Reduktion war nur sehr gering. Die beim Erkalten hart gewordene amorphe Masse wurde mit Sodalösung digeriert. Beim Ansäuern des alkalischen Filtrats fiel kein Niederschlag aus.

Zunächst wurde nun versucht, die harzige Masse in eine kristallisierte Form überzuführen, doch konnte kein geeignetes Lösungsmittel gefunden werden.

Da die Oxydation mit Chromsäure in wäßriger Lösung nicht zum Ziele geführt hatte, wurde die Substanz in Eisessig gelöst und mit Chromtrioxyd versetzt. Es trat sofort eine Reduktion zum Chromisalz ein. Deshalb wurde so viel Chromsäure zugegeben und auf dem Wasserbad erwärmt, bis in einer mit Wasser verdünnten Lösung die Chromatfarbe bestehen blieb. Darauf wurde die Eisessiglösung mit 400 ccm Wasser verdünnt. Aus der beim Erkalten sich abscheidenden, bröckligen Masse wurden die sauren Bestandteile mit Natronlauge gelöst; beim Ansäuern des Filtrats fiel ein gelblichweißes Säuregemisch aus, das ähnliche Eigenschaften hatte, wie die Tetrakarbonsäure der Methinbasenoxydation mit Kaliumpermanganat. Auf eine Trennung der Säuren wurde verzichtet. Das Gemisch wurde, wie schon angegeben, der Kalischmelze unterworfen.

Synthese der Monomethoxydiphenyläthersäure.

0,6 Gramm Aldehyd 72° wurden mit 2 Gramm Malonsäure, 5,5 Gramm Pyridin und 2 Tropfen Piperidin eine Stunde auf dem Wasserbad am Rückflußkühler erhitzt. Das dabei sich bildende Kohlendioxyd wurde nach Beendigung der Reaktion durch fünf Minuten langes Kochen aus der Lösung entfernt. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung in Wasser gegossen und mit Salzsäure angesäuert. Die ausgeschiedene Diacrylsäure wurde abfiltriert; die Ausbeute betrug 0,79 Gramm; der Schmelzpunkt lag bei 283°. Die Titration ergab ein Molekulargewicht von 347 für eine zweibasische Säure im Gegensatz zu 340 der Theorie.

0,3040 Gramm Substanz neutralisierten 17,5 ccm n/10 Natronlauge; Phenolphthalein als Indikator. Der Sollverbrauch betrug 17,9 ccm.

Nach der von Gattermann gegebenen Vorschrift wurden 0,8 Gramm Monomethoxydiphenylätherdiacrylsäure mit 33,5 Gramm 4%igem Natriumamalgam und 20 ccm Wasser auf dem Wasserbad erwärmt, bis das angewandte Amalgam verbraucht war. Im Scheidetrichter wurde die wäßrige Lösung von dem ausgeschiedenen Quecksilber getrennt. Nach dem Ansäuern fiel ein weißer Niederschlag aus, der den Schmelzpunkt 143° hatte; die Ausbeute betrug 0,8 Gramm.

Zur Prüfung wurde eine kleine Menge der gebildeten Säure in verdünnter Natronlauge gelöst und mit einem Tropfen einer 1%igen Kaliumpermanganatlösung versetzt; die Permanganatfarbe blieb bestehen, ein Zeichen, daß in der Säure die Monomethoxydiphenylätherdipropionsäure vorlag.

Um die Säure in das Hydrindon überzuführen, wurden 0,8 Gramm mit 4 Gramm frisch destilliertem Thionylchlorid eine Stunde auf dem Wasserbad am Rückflußkühler erhitzt. Bei der Säurechloridbildung trat Dunkelfärbung auf. Das überschüssige Thionylchlorid wurde abdestilliert und das Säurechlorid der Diphenyläthersäure mit 4 Gramm gepulvertem Aluminiumchlorid in kleinen Portionen versetzt. Es trat jedoch nur eine mäßig lebhafte Reaktion ein. Nach Beendigung der Reaktion wurde noch zwei Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Die dunkelgefärbte breiige Masse wurde mit Eis zersetzt und der Rückstand in Chloroform gelöst. Nach dem Abdestillieren des Chloroforms blieb eine braune harzige Masse zurück; sie wurde mit Natronlauge digeriert; beim Ansäuern der alkalischen Flüssigkeit fielen wenig schwarz-braune Flocken aus, mit denen vergeblich Umkristallisationsversuche gemacht wurden. Auch durch Lösen in Natronlauge und Kochen mit Kohle konnte keine Reinigung erzielt werden.

Darstellung der stickstoffreien Körper.

18 Gramm inaktive Methinbase wurden nach der von F. v. Bruchhausen und Schultze gegebenen Vorschrift mit Dimethylsulfat und Natronlauge dem Hofmannschen Abbau unterworfen. Nach der Verkochung mit 50%iger Natronlauge wurde der ganze Rückstand mit Methanol versetzt, doch ging nur ein Teil in Lösung. Der unlösliche Rückstand wurde durch langes Kochen in

Azeton gelöst. Nach zweimaligem Umkristallisieren wurde ein feinkristalliner, stickstoffreier Körper erhalten, der bei 236° schmolz und mit dem von F. v. Bruchhausen und Schultze dargestellten stickstoffreien Körper eine Depression ergab. Nach den Analysenwerten war die Substanz der theoretisch erwartete stickstoffreie Körper.

Analysen:

4,455 mg Subst.	12,510 mg CO_2;	2,32 mg H_2O
4,551 mg „	12,784 mg CO_2;	2,36 mg H_2O
$C_{36}H_{32}O_6$ Mol. Gew. 560	ber.: 77,14% C;	5,71% H
	gef.: 76,58% C;	5,83% H
	76,61% C;	5,81% H
4,49 mg Subst.	7,13 mg Ag I	
	ber.: 22,1 % OCH_3	
	gef.: 21,0 % OCH_3	

Die methylalkoholische Lösung wurde eingeengt, doch zeigte sie keine Neigung zur Kristallisation. Auch bei einer Umlösung aus Azeton wurde nur ein harziger Rückstand erhalten. Da die Substanz in keine für eine weitere Untersuchung geeignete Form gebracht werden konnte, wurde sie in Azetonlösung mit Kaliumpermanganat oxydiert. Die nach dem Absaugen des Braunsteins durch Salzsäure ausgefällte Säure zeigte nach der Umlösung aus Eisessig, wodurch die Säure 313° isoliert wurde, die gleichen Reaktionen wie die Tetrakarbonsäure. Sie wurde der Kalischmelze unterworfen. Die Spaltstücke waren Protokatechusäure und p-Oxybenzoesäure.

Beim Ansäuern der alkalischen Verkochungsflüssigkeit des stickstoffreien Körpers fielen 1,5 Gramm eines weißen, voluminösen Niederschlags aus, der aus Azeton in großen Nadeln und Drusen kristallisierte. Erst einmal kristallin, war er nur durch längeres Erhitzen in Azeton wieder in Lösung zu bringen, ähnlich wie die stickstoffreien Körper 243° und 236°. Die Substanz schmolz bei 172° unter Zersetzung. Es wurden Verbrennungswerte erhalten, die mit denen der Substanz 243° annähernd übereinstimmten.

Analysen:

4,790 mg Substanz	11,300 mg CO_2;	2,82 mg H_2O
4,908 mg „	11,835 mg CO_2;	2,73 mg H_2O
$C_{35}H_{30}O_6$ Mol. Gew. 546	ber.: 76,92% C;	5,49% H
	gef.: 64,34% C;	6,59% H
	65,76% C;	6,22% H

3,65 mg Substanz 4,36 mg Ag I
ber.: 17,0% OCH_3
gef.: 16,2% OCH_3

Zur weiteren Untersuchung wurde die Methinbase dem Abbau nach Emde unterworfen, wie ihn Spaeth beschrieben hat. Doch konnte der Körper vom Schmelzpunkt 124,5° nicht gefaßt werden.

Nachdem das Natriumamalgam verbraucht war, wurde das freigewordene Quecksilber im Scheidetrichter abgetrennt und die abgeschiedene, flockige Masse aus Azeton umkristallisiert. Auch dieser Körper war sehr schwer in Lösung zu bringen. Sein Schmelzpunkt lag bei 237° und ergab im Mischschmelzpunkt mit allen anderen stickstoffreien Körpern eine Depression.

Aus der Methoxylbestimmung mußte geschlossen werden, daß auch bei diesem Körper eine Entmethylierung stattgefunden hat, doch stimmen die Verbrennungswerte auch in diesem Falle nicht mit einem einfach entmethylierten Körper überein; es zeigt sich eine ähnliche Differenz, wie bei den Substanzen 172° und 243°.

Analysen:

4,619 mg Subst. 11,370 mg CO_2; 2,62 mg H_2O
C_{20} H_{22} O_6 Mol. Gew. 358 ber.: 67,04% C; 6,15% H
gef.: 67,13% C; 6,35% H
3,180 mg Subst. 4,240 mg Ag I
ber.: 17,32% OCH_3
gef.: 17,61% OCH_3

Die vorliegende Arbeit wurde vom S. S. 1929 bis Ende S. S. 1930 in der pharmazeutischen Abteilung des chemischen Instituts der Universität Münster ausgeführt.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, auch an dieser Stelle meinem hochverehrten Lehrer,

Herrn Professor Dr. Fritz v. Bruchhausen,

für die vielen Anregungen und die jederzeit gern gewährte Unterstützung meinen aufrichtigsten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Am 21. Januar 1902 wurde ich als Tochter des Arztes Dr. Wilhelm Koch in Dortmund geboren. Nachdem ich das Abiturientenexamen in Essen-Ruhr bestanden hatte, trat ich am 1. Juli 1921 als Praktikantin in die Pfau-Apotheke in Gladbeck i. W. ein. Ich bestand am 14. Juni 1923 das pharmazeutische Vorexamen in Münster i. W. Vom 1. April 1925 bis 1. April 1926 verbrachte ich mein Assistentenjahr in der Apotheke in Dortmund-Brackel, nachdem ich von 1923 bis 1925 als Laborantin in der Kohlen-Industrie in Dortmund tätig war. 4 Semester studierte ich in Münster i. W. Pharmazie und bestand dort am 28. April 1928 das pharmazeutische Staatsexamen. Weitere 5 Semester widmete ich dem Studium der pharmazeutischen Chemie in Münster, wo ich am 6. August 1930 die mündliche Doktorprüfung bestand. Die Approbation als Apotheker erhielt ich am 1. Mai 1930.